

# 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## (第228回) 議事録

1. 日時 令和元年11月29日(金) 13:30~16:20

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

### 3. 議事

- (1) 動物用医薬品(ゼラノール)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川専門委員、石塚専門委員、小川専門委員、島田章則専門委員、  
島田美樹専門委員、須永専門委員、中西専門委員、能美専門委員、宮田専門委員

(専門参考人)

吉田敏則専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員、吉田(緑)委員

(事務局)

小平事務局次長、箆島評価第二課長、青山課長補佐、一ノ瀬評価専門官、  
酒井評価専門官、田村技術参与

### 5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和元年11月28日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「ゼラノール」

参考資料 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告  
について(ブロムフェノホス)

### 6. 議事内容

○青山座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第228回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、下地専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員の4名が御欠席でございます。

専門委員としては、10名の先生方に御出席いただいております。

また、専門参考人として、吉田専門参考人にも御出席いただいております。

本日の会議全体のスケジュールについては、お手元に第228回「動物用医薬品専門調査会」議事次第が配付されておりますので、御確認いただけましたら幸いです。

では、議題に入ります前に、事務局より、議事、資料の確認等をお願いいたします。

○青山課長補佐 それでは、議事の確認をさせていただきます。

本日の議事は「（１）動物用医薬品（ゼラノール）に係る食品健康影響評価について」及び「（２）その他」です。

資料の確認をお願いします。

本日の議事次第、委員名簿と座席表の1枚紙、それから、資料1及び資料2は、議事次第の裏面に記載されているとおりです。このほか、参考資料を1種類お配りしております。

また、御審議の参照資料等は、タブレットにて、お一人に1台ずつお配りしております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

○青山座長 ありがとうございます。

先生方、よろしゅうございましょうか。資料はおそろいですか。

続きまして、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づきまして、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○青山課長補佐 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○青山座長 ありがとうございます。

ただいまの確認について、相違はございませんでしょうか。

それでは、議題「（1）動物用医薬品（ゼラノール）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

事務局から、御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 御説明いたします。

資料2を御用意ください。

4ページ目<審議の経緯>を御覧ください。ホルモン剤であるゼラノールは、2014年に暫定基準の見直しに係る評価要請が厚生労働省からありました。

本評価書においては、酢酸トレンボロンと同様、平成30年度の調査事業で収集、整理した家畜における薬物動態、毒性試験等の知見についても、記載しております。

また、内分泌活性を有する動物用医薬品については、2018年に評価の考え方を調査会で御決定いただいております。本考え方については、タブレットに入れております。

長い評価書になりますので、今回は、細かく区切って御説明し、それぞれ御議論をいただければと思います。

まずは「I. 評価対象動物用医薬品の概要」について、説明いたします。

評価書の7ページから8ページになります。本剤の用途は、ホルモン剤になります。

「3. 化学名」ですが、IUPAC名については、石川専門委員にいただいたコメントのとおり、不完全な部分がありましたので、修正いただいております。

CAS No.については、JECFAのサマリーに、55331-29-8という別の番号が記載されていましたが、JECFAの他の文書やFDAの評価書等では、こちらに記載の26538-44-3が使用されておりました。石川専門委員にコメントで御解説いただいております。

24行目から「7. 使用目的及び使用状況」ですが、酢酸トレンボロンと同様に修正、又は、後ろの項目で出てきます国際機関等における評価等の記載に合わせるように、事務局で幾つか修正をさせていただいておりますが、修正前と内容に変更はございません。

27行目あたりから、市販のゼラノール製剤については、ゼアラレノンから合成されておりました。ゼラノールに微量のタレラノールとゼアララノン、ゼアラレノン等を含むもので、ゼラノールは、天然にも生成することが知られております。

8ページに行きまして、5行目あたりからですが、酢酸トレンボロンと同様、肥育促進、飼料効率の改善を目的としまして、哺乳期、離乳期、育成期、肥育期に耳下に皮下移植投与されるもので、海外では、米国、カナダ、豪州で使用が認められておりますが、日本では、動物用としても、ヒト用としても、承認、使用された実績はございません。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

冒頭に事務局が御説明くださったとおり、今回からは、以前はかなり大きな固まりで事務局にお話をいただいて、先生方に御議論をいただいていたのですが、それだと座長が事務局の説明を繰り返したりしてしまっていたので、少し効率よく進めようということで、細かく切って議論をお願いすることになりました。

早速ですが、7ページ、8ページに書かれた概要について、ただいまの事務局の御説明に対して、コメント、あるいは修正したほうが良い点等、お気づきになられた先生方はいらっしゃいますでしょうか。

この記載は、これでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

それでは、次に進めたいと思います。

今度は、薬物動態について、事務局から御説明ください。

○酒井評価専門官 それでは、説明させていただきます。

9ページを御覧ください。冒頭にありますとおり、本剤は、JECFA評価書、FDA評価書を主としまして、調査事業で採択された文献を追加する形で構成しております。

5行目からにありますとおり、各種代謝試験は、<sup>3</sup>H標識ゼラノールを用いて実施しています。

17行目から、薬物動態試験の2つ目ですが、ラットに標識ゼラノールを経口投与して実施した試験になります。

代謝試験の結果は、表1のとおりで、尿中で極性物質、糞中ではゼアララノンが主要代謝物で

ありまして、雌雄で大きな性差はありません。

13行目の文言と24行目、Glusulaseの脚注について、島田美樹専門委員に御修正をいただいております。

10ページのボックスを御覧ください。②に記載してございますが、もとのJECFAの評価書では、尿及び糞の値が肝臓及び血液中の値と比べて、大きくなっております。この後出てきます(4)では、ラットでは胆汁排泄が主という文献も出てくるのですが、明らかな単位の誤りと御判断できるということであれば、脚注をつけた上で修正をする、あるいは疑義があるという程度であれば、修正はせずに、原文のままであるという脚注をつけるという対応もこれまでにしてきているかと思しますので、御確認をいただければと思います。

なお、宮田専門委員からは、このままでもよいという御意見をいただいているところです。

10ページの6行目の(2)については、(1)と同様の試験で、こちらはサルを用いたものになります。

結果は、表2のとおりでして、ボックスに記載したとおり、同じく尿中及び糞中の値が大きくなっておりますので、単位の誤りではないかというところについて、御確認をいただければと思います。

11ページ2行目から、牛を用いた代謝試験になります。2試験ありまして、1つ目「① ゼラノールの単剤投与」になります。

結果は、表3に記載したとおりでして、65日目には、投与量の約60%が移植部位に残存していて、投与部位から消失した40%のうち、尿中及び糞中からそれぞれ12~8%、21~34%回収されています。

「② 酢酸トレンボロンとの複合投与」試験は、12ページの2行目からになります。ゼラノールと主要代謝物であるゼアララノン、タレラノールを測定しておりまして、主要代謝物はタレラノールであったという結果です。

12ページの10行目から、(4)になります。こちらは少し長い記載になるのですが、JECFAの評価書、FDAの評価書に調査事業で採択されました4文献を合わせて構成しているものになります。

12行目から27行目までの記載は、JECFA評価書の記載をベースにしたもので、各動物種における代謝の概要を記載するとともに、哺乳動物の代謝経路について、図1としてまとめております。

図1の記載位置について、27行目より16行目がよいのではという御意見を、宮田専門委員よりいただいております、修正しています。

FDAの評価書に記載されている内容についても、こちらに含まれています。

31行目からは、調査事業による文献の1つ目です。これは30行目までに記載したJECFAの評価書でも引用されているものになりますが、調査事業の検討委員会においては、JECFAの評価書でも引用されていることを確認した上で、この文献自体についても、採用しようという御意見がございまして、追加されたという経緯がございまして、原著で確認できる追加情報につ

いて、32行目から37行目にかけて、記載をさせていただいております。

13ページの上4行ですが、こちらは次の調査事業の文献になります。ここからは個別の動物種としての記載になっていまして、豚の結果になります。

5行目から6行目の一文ですが、こちらについては、牛に関する記載で、JECFAの評価書及びFDAの評価書の記載になります。

ここまでの内容としては、長いのですが、大体同じ内容でして、比率としては、各動物で異なるものの、図1にまとめられておりますとおり、いずれの動物種でも、ゼラノールの主要代謝物は、ゼアララノンとタレラノールでして、グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体又は遊離体として排泄されるという内容になっております。

13行目からですが、こちらも調査事業で採択された文献でして、*in vitro*の2文献について、まとめて記載をしているものです。

内容としては、今、御説明した*in vivo*の内容と類似しております、ヒトを含む各動物種で、肝ミクロソーム、腸ミクロソーム、肝細胞質を用いて、確認がされているものになります。

文言について、島田美樹専門委員より、御修正をいただいております。

13ページから14ページにかけてのボックスを御覧ください。①を御説明させていただきます。JECFA評価書では、先ほど御説明させていただいたとおり、4文献を引用して、各動物種における代謝について、概要としてまとめて記載をしております。

一方で、FDAの評価書では、JECFAと同じ4文献に加えて、雄牛へ非経口的に投与した試験を加えた5試験について、それぞれ項目を立てて記載がされています。しかし、今、御説明した牛への投与試験については、比率は不明だが、タレラノール、ゼラノール、ゼアララノンの遊離体又は抱合体の代謝物を特定したという内容で、他と内容的には相違はありません。

これを踏まえまして、本評価書の事務局案としては、JECFAの評価書の概要をベースに記載しているところですが、追加で必要な内容がないか、記載方法が適切か等を御確認いただければと思っております。

なお、寺岡専門委員からは、FDAの評価書のみに記載されている文献、先ほど御説明した牛の文献ですが、こちらについて、新しい記述はないよūdという御意見をいただいているところとす。

ボックス内、事務局よりの②は、調査事業の文献についてです。調査事業の検討委員会では、採用はするものの、同趣旨の記載が多い場合には、不採用もあり得るとい御意見もありましたことから、御確認をいただければと思ひます。

最後に記載した13ページ13行目からの*in vitro*の試験2つは、事務局案としては、内容を考慮して、(4)に*in vivo*の話とまとめて記載をさせていただいておりますが、宮田専門委員からいただいている御意見のとおり、次の(5)とまとめて、*in vitro*試験として別項目にすることも考えられますので、わかりやすい項目立てについて、御意見がありましたら、お願いできればと思ひます。

今、ありました(5)の*in vitro*代謝試験について、御説明させていただきます。15ページの

1行目からになります。こちら調査事業で採用された文献になりますが、カテコールに変化するという別の代謝経路の内容になりますので、(4)と項目を分けて記載をしております。

ゼラノールをヒトの肝ミクロソームとともにインキュベートして、LC-DAD-MSで解析したという試験ですが、ミクロソームを用いているので、培養とは言わないということで、インキュベートとしたほうがよいという御修正を、寺岡専門委員よりいただいております。

5行目から7行目にかけて、石川専門委員と島田美樹専門委員より御修正をいただいております。若干内容は異なるのですが、島田美樹専門委員よりいただいた御意見については、文章全体を御修正いただいております石川専門委員の御修正に、御意図としては含まれるのではないかと考えましたので、本文中には、石川専門委員の御修正を記載させていただいております、※をつけて、22行目に島田美樹専門委員の御修文案を記載させていただいております。

17行目の後半ですが、同じ御意図だと思っておりますが、島田美樹専門委員から御修文をいただいているところです。

こちらの試験について、先ほどの(4)と併せまして、記載内容や記載位置について、御意見をいただければと考えております。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、代謝の部分について、9ページに戻って、順にみていきたいと思っております。

9ページ9行目から「1. 薬物動態試験」が始まっております、12行目から代謝試験が幾つか並んでおります。

最初に少し御議論いただきたいのは、検出された化合物の単位でありまして、9ページの29行目から、ラットにおける<sup>3</sup>H-標識ゼラノール経口投与後の総放射活性濃度がng eq/gで出ているのですが、肝臓や血液に対して、もし記述が正しければ、尿や糞の値が極めて高いということで、少し疑問が残るところであります。

ここについては、mg/kgと書いてあったJECFAの評価書の値を統一的にng eq/gに換算してここに出しているのですが、私は代謝の専門ではないのですが、1.5 mg程度しか投与していないのに、こんなにたくさん尿や糞中に出るのかという素朴な疑問もありまして、もしかすると、JECFAの評価書で「m」を「μ」に変換しそびれたため起こっているのではないかという気もいたします。

御専門の先生方で、宮田先生からは、わからないのだったら、そのままにしておくという御意見だったのですが、一般論として、石塚先生、島田先生、あるいは宮田先生、こんな大量に出てくるということは妥当でしょうか。コメントをいただければと思っております。宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 そのままで良いとコメントしたのは、確かに値としては高いのですが、1つは、投与した後どの時間で測定を始めているかを書いていないのです。それから、この値は、恐らくある時点で、そのときの尿と糞をとっているのだと思います。なので、例えば尿については、高いと思うのですが、薬剤によったら、血中の100倍程度の濃度になることはあるという

ことと、糞の場合も、例えば乾燥した糞のグラムに対して出しているのであれば、ひよっとしたら、あり得るのかということも考えて、確認できなければ、変えるまではしないが良いのではないかと書きました。かなりの確率で間違いだとも言い切れないと感じたもので、こういうコメントを出させてもらったのですが、値として高いことは感じております。

○青山座長 ありがとうございます。

この点について、島田先生、石塚先生、もし強い反論がなければ、このままでよろしいかと思うのですが、いかがでしょうか。

○島田美樹専門委員 最終的に宮田専門委員が言われたように、代謝実験では、糞は乾燥重量当たり、あるいは、実験期間中の全てを集めてそこに含まれる未変化体や代謝物の含量ということもあり得ます。そうなったときに、1.5 mgは決してあり得ない数字ではないと思いますので、これはJECFAでしたか、そこにこういった記載があるという表記をして、そのまま引用せざるを得ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石塚専門委員、どうぞ。

○石塚専門委員 間違いだということで、こちらで訂正する根拠も難しいと思うので、このまま記載した上で、例えば脚注で少し説明をするのが良いのではと思いました。

○青山座長 ありがとうございます。

そうしますと、事務局からのボックスに関しては、代謝御専門の先生方からは、高い値ではあるが、あり得ない数値ではないということと、投与後どの時点で測定したかということの記載がないので、例えば1週間分程度を全部集めた可能性もないわけではないということ、記載はこのままとするということにしたいと思います。

同じように10ページに移りますが「(2) 代謝試験(サル)」についても、著者が同じということは、多分基本的には動物種が変わっても、同じような実験をして、同じような単位で記載していらっしゃるということで、こちらも尿中や糞中の値が血中や肝臓中の値と比べて高いのは、恐らく誤植ではなくて、このようなデータが出る時間、もしくはそのようなスキームの実験をしておられるということで解釈することにはしたいと思います。先生方、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、次に11ページに、牛のデータが出ております。こちらも<sup>3</sup>H-標識は同じですが、今度は、検出量が%表示組成で出ております。このような記載ぶりについて、事務局としては、JECFAとFDAの両方を書いておけば、誤解なく伝わると考えているのだけれども、一応確認いただきたいというボックスがございます。

もちろん代謝が御専門の先生方以外でも結構ですが、このような表記で問題ないと考えてよろしいでしょうか。

先生方がうなずいていらっしゃいますので、ここはこうさせていただきたいと思います。

12ページ、今度は、2行目から「② 酢酸トレンボロンとの複合投与」が出ていまして、肉用の子牛を使って調べました。

結果は、単純に7行目、尿中の主要代謝物はタレラノールであったということで、ほかの実験と変わらないということのみ、データを付記しないで述べております。

さらに12ページの10行目から、ここまでの記載は動物種ごとにどこに何があったのかということですが、以後は、比較代謝といいたしめようか、各動物種及び*in vitro*におけるゼラノールの代謝ということで、これはさきに実施しました文献調査の結果、得られたものと、JECFAあるいはFDAの評価書の記載を順に列挙をしております。

ここで事務局からのボックスで、1つは、文献調査でピックアップされた論文のうちの幾つかは、JECFAもしくはFDAの評価書にも既に採用されているものなのだけでも、一応新たにこちらで選んだものを全部つけておくべきか、あるいは重複しているものは削除したほうが読みやすいかを、いま一度、先生方に御確認いただきたいところであります。

もう一つは、(4)で各動物種及び*in vitro*における云々ときて、ここでは*in vivo*と*in vitro*のデータが一括して説明してあって、基本的な代謝もしくは排泄でグルクロン酸抱合が起こるという内容でもって、一旦、説明しておいて、それ以外の代謝経路について、15ページで「(5) *in vitro*代謝試験」と称して簡単な記載があります。

私も宮田先生のおっしゃることはよくわかるのですが、*in vivo*と*in vitro*とを併せて説明しておいて、さらに項目として*in vitro*というのと、どういう分け方なのかということ、分けた趣旨とタイトルが一致していないので、*in vitro*ということだったら、後ろに全部*in vitro*の部分は持っていったほうがわかりやすいのではないですかというコメントを頂戴しております。この辺について、議論をしていただけたらと思います。

記載の方法については、FDAあるいはJECFAで、これはほんの概略しか書いてございませぬので、大枠はこんなことかという記載が12ページの前半にあって、それ以降に少し追加の情報として論文に詳しく書いてあることを記述していくという、13ページの10行目、図のおしまいまでの記載は、座長としてはこれでもよろしいのではないかと考えておりますが、先生方、いかがでしょうか。代謝の御専門でない先生方も含めて、率直な御意見があれば、中西先生、何かおありですか。

○中西専門委員 特にそれで問題ないと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○石塚専門委員 今と筋が変わってしまう話なのですが、12ページの2行目からの②の酢酸トレンボロンなのですが、細かい点なのですが、原文は、尿抽出物を逆相液クロマトグラフィーで分析というか、分画したと書かれてあって、順番が逆ではないか、日本語にした場合、分画したものを化学発光で検出したのではないかと思ったのです。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、御指摘ですが、まず分画しておいて、そのどこかの画分について、化学発光免疫測定法で濃度をはかったのだということです。こう考えないと、濃度をはかってから分画するのは筋が通らないので、書き方は、ゼアララノン及びタレラノールを尿抽出物を逆相HPLCによ



り分画した後、化学発光免疫測定法によって定量したというように前後をひっくり返せば意味が通る文章になりますという指摘です。おっしゃるとおりだと思います。

今、中西先生からは、こんなまとめ方でよろしいのではないかというコメントをいただきました。

この文献を選んでいただいた趣旨の中には、例えば12ページの34行目からの記述で、代謝物の排泄は「ラット、イヌ及びサルでは主に胆汁であり、ウサギ及びヒトでは尿中が優位であった」とあります。

さらに重要なところは、「ヒトにおいては、血中及び尿中におけるゼラノールとその代謝物はほとんどが抱合体（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）であるが、ラット、ウサギ、イヌ及びサルでは、遊離体と抱合体の割合には各々の差がみられた」ということだと思います。つまり、抱合体になっていればほとんど化合物の生理活性はないだろうということですから、毒性試験の結果、特にラットやウサギで得られたデータは、恐らく人に外挿するときは、かなり過剰に影響が発現していると考えても大丈夫ですという大事なメッセージが入っていると思います。

ここまではこのような記載ぶりでお認めいただいたと考えてよろしゅうございましょうか。ありがとうございます。

そうしますと、13ページの12行目以降ですが、ここについて、冒頭はなお書きで始めるかどうかは別にして、これを基本的には15ページの冒頭の「(5) *in vitro*代謝試験」の最初のパラグラフに持っていくということが宮田先生からの御指摘でありまして、そのほうが分類の上ではわかりやすいと思います。

これについて、先生方、いかがでしょうか。

中西先生も基本的にはそれで良いという御意見をいただけたと思います。先生方、そのようにさせていただいてよろしいでしょうか。

それでは、基本的に内容はこのままで、15ページの1行目にある「(5) *in vitro*代謝試験」を13ページの12行目に持ってくるということです。

○青山課長補佐 かしこまりました。

場合によっては、①②と分けるなり、わかりやすい記載にしたいと思います。

○青山座長 よろしく願いいたします。

どうぞ。

○石塚専門委員 今のところは全く異存はないのですが、15ページの11行目に「培養液」が残っていることと、13行目の「Wister」の綴りが違うのではないかと思うので、細かい点ですが、修正してください。

○青山座長 御指摘をありがとうございました。

Wistarラットは、TERではなくて、TARです。これは誤植です。

もう一つは、11行目ですか。

○石塚専門委員 11行目の「培養液」という記載がまだ残っています。培養はしないというの

は、寺岡先生のおっしゃるとおりなのです。

○青山座長 ありがとうございます。

S9とケミカルのみなので、それはインキュベートしたと言ったほうが良いですということで、培養液については、メディアムと修正するという御意見ではなかったから、培養液は残っているということですか。

本日は御欠席の寺岡先生のコメントです。

○青山課長補佐 ここは寺岡先生に御相談の上、必要に応じて、修正させていただきたいと思えます。

○島田美樹専門委員 「培養液」とあえて書かないで、「マイクロソームに*N*-acetylcysteineを添加したところ」ということだと思います。

○青山座長 石塚先生、島田先生、上手に御示唆をいただきまして、ありがとうございます。

これは日本語としても、マイクロソームに*N*-acetylcysteineを添加したところで、全く違和感なく読めますので、「培養液」を削除するということで対応したいと思います。

私もこの分野で一般的な用語であればそれで良いと思うのですが、寺岡先生がおっしゃるとおりで、細胞が入っていれば培養したというのはイメージしやすいのですが、S9とケミカルのみで培養したと言えるのかというのが、寺岡先生の質問の御趣旨だと思います。先生方、そういう場合は、培養したと言わないほうが良いということで、英語にすると同じなのですが、インキュベートしたという表現にするということできたいと思います。よろしゅうございましょうか。

それ以外に、宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 先ほどの件に戻って、なお以下を*in vitro*の試験に入れてしまうということですね。

○青山座長 入れたいということですね。

○宮田専門委員 そうしますと、(4)の題目は、各動物種及び*in vitro*ではなくって、各動物におけるゼラノールの代謝となって、ヒトがなくなるのではないかと思います。

ヒトはありますか。ヒトは入っていますね。それは良いです。

○青山座長 Migdalofはヒトにも投与したようですので、これは大丈夫だと思います。御指摘をありがとうございました。

その他、よろしゅうございましょうか。

それでは、ここまでは確認できたとして、15ページの残留試験に移りたいと思います。

事務局、御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 15ページの25行目から残留試験になります。

「(1)ゼラノールの単剤投与」は、いずれも牛にゼラノールの単剤を投与した試験になります。

1つ目は、単回移植試験になりまして、測定結果は、16ページの表4に記載をしておりますが、組織中の残留は、投与5日から15日後に最高値に達し、時間の経過とともに徐々に減少してい

ます。

可食組織中の残留濃度については、いずれの時点でも極めて低く、最も高い肝臓でも、10 ng eq/gを超えないという結果になっております。

16行目からの②についても、単回移植試験になりまして、投与70日後にRIA、放射免疫測定法で測定していますが、大きく異なる結果は出ておりません。

③も単回移植試験で、投与70日後の残留濃度は記載のとおりでして、ボックスに記載しておりますとおり、胆汁中の残留濃度の単位については、誤りと判断しまして、修正の上、脚注をつけております。

次のページに行きまして、④は2用量、36 mgと72 mgで実施しました単回移植試験になります。最も高い組織中残留濃度は、72 mg製剤を投与しました15日後の肝臓で、6.0 ng eq/gとなっております。

⑤は、牛に65日間隔で1から6回移植投与した試験になります。65日間隔では、肝臓の残留量は、単回と比べても、それほど大きな値とはなっておりません。

⑥については、24～168 mgを単回移植又は552～4,128 mgをDMSO/生理食塩水溶液に溶かして、1日2回、3日間静脈内投与した試験になりまして、結果は、18ページの表6のとおりでございます。

8行目からは「(2) 酢酸トレンボロンとの複合投与」をした結果になります。

①②とも牛の投与試験でして、①は14行目、肝臓及び腎臓中の濃度が対照群と比べて有意に高かったという結果です。

2つ目の試験は、21行目に結果がございますが、組織中の残留濃度は、筋肉及び脂肪では0.2 ng/g未満、腎臓では0.3 ng/g未満、肝臓では0.5 ng/g未満であったということになっております。

最後に、25行目から「(3) 残留物」として、1. 7. 使用目的及び使用状況の項目でも御説明したとおり、ゼラノールが天然にも産生しますという旨の記載をこちらにさせていただいております。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、残留の部分を見ていきたいと思えます。

15ページの25行目からです。こちらは基本的に我々が食べる部分、可食部位について、処置後、時間の経過とともに残留量がどの程度であるかを調べたものです。

まずは事務局よりですが、17ページ、胆汁中の残留濃度の単位に誤りがあると判断しているということですが、これは先ほど尿中、糞中はこのこともあり得るということでしたので、胆汁排泄が恐らく多いのだらうと思うのですが、事務局、16ページは何行目に脚注7が出てくるのでしたか。

○酒井評価専門官 30行目です。

○青山座長 「3.28±1.74」の前は「mg/L」と書いてあったということですね。mgだと1オーダー違っています。

代謝の御専門の先生方、誤りだと判断して良いかどうか、お伺いしたいのですが、いかがでしょうか。もともとの記載は「mg/L」だったのだけれども、これは「μg/L」でないと話が合いませんということです。幾ら何でもmgオーダーでは出ないでしょうという、あくまで常識論で直感的に思うので、事務局のお尋ねはもともとだと思うのですが、宮田先生、どうぞ。

○宮田専門委員 表4に、他臓器の値と胆汁の値が出ているのですが、それと比べても、妥当な数字だと考えて良いと思います。これが3オーダー変わるのは、少し考えられないので、良いと思います。

○青山座長 そうすると、事務局が言うとおりの「μg/L」の誤りと判断したということではよろしからうということだと思いますが、島田先生もうなずいていらっしゃいます。よろしいでしょうか。

石塚先生にも御同意いただいたようですので、ここは誤りであると判断して、このような脚注とともに、表示はこうさせていただくということにしたいと思います。

そのほか、ここまでについて、御意見、あるいは御質問等々ございますか。よろしゅうございますか。

どうぞ。

○石川専門委員 一番下の脚注に「mg/L」と記載されているが、「μg/L」の誤りであると判断した」と書いてあって、30行目には「ng/mL」と書いてあるのです。mLにそろえるということですか。

○青山座長 1,000分の1にしています。

○石川専門委員 本文をみてわかりました。

○青山座長 念のため、もう一回、確認しますと、例えばホルモン剤だと、投与量でμg/kgが多いのですが、表記上「/g」にしたいものですから「μg/kg」を「ng/g」に変換させていただいて、全ての表の単位を統一したということがございますので、記述が「μg/L」が正しいとすると、mLにすれば、その1,000分の1なので「ng/mL」になるということです。極めて難解だと思いますが、御理解いただけたらと思います。

端的に言うと、例えば17ページの13行目からの表にあるように、72 mgを皮下移植投与して、15日後に肝臓をとってきたとすると、1 g当たり6 ng残留しています。肉を100 g食べれば、600 ngだから、0.6 μg程度の我々に対するばく露量になると翻訳して読んでいただければと思います。いずれにせよ、残留の値はそんなに高くないということだと思います。ここまでよろしゅうございますか。どうぞ。

○石塚専門委員 内容の確認ではないのですが、事務局に確認なのですが、例えば16ページの16行目や24行目に、②の後に、もう一回②が、③の後に、もう一回③があったり、なかったりするの、何か意味があるのでしょうか。

○酒井評価専門官 牛の単回移植試験で、題名が同じになってしまう場合に、①②と振っていきまして、⑤の場合は、反復移植試験は1つしかないの、特に振っていないことになります。冒頭の番号と同じ試験が何回出てきたかということが同じ番号になっているので、ややこしいと

ということです。

○石塚専門委員 ありがとうございます。

○青山座長 事務局、これは今までもそうでしたか。普通は、例えば1. がきて、片括弧がきて、両括弧がきてみたいに、ヒエラルキーがあります。同じものは余り繰り返さないと思うのですが、もちろん今までもこうであればそれでいくということですが、確かに石塚先生が御指摘のように、少し紛らわしいという気はします。

○青山課長補佐 今までの書き方と、修正するとしたらどのようにするかということ、検討させていただきたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

石川専門委員、どうぞ。

○石川専門委員 もしよかったら提案なのですが、①②の後ろは、括弧の前に入れておいていただくと、「単回移植①」等、そうしておけば、その後の反復移植に番号がなくても、そのまま理解しやすくなると思います。

○青山座長 ヒントをありがとうございます。

事務局、御検討ください。

そのほか、お気づきの点等はございませんでしょうか。どうぞ。

○島田章則専門委員 専門ではないので申しわけないのですが、胆汁の濃度のmg単位の修正に関する点なのですが、先ほど10ページでも、同じように肝臓の濃度、尿と糞の濃度の単位が誤りではないでしょうかというところで、一貫しているような間違いの御指摘だと思います。

教えてほしいのですが、肝臓で代謝されて、グルクロン酸抱合されたものが毛細胆管から胆汁に分泌されて、尿や糞の中に色素として胆汁色素が排泄されると思うのですが、肝臓で代謝されて、例えば筋肉などにはないけれども、胆汁に抱合されたもののみが濃縮して出ていくなどということはあるのでしょうか。あるいはあり得るのでしょうか。

そういうことがあると、例えば今の残留試験で、他の臓器に比べると、胆汁のみが1,000倍や2,000倍等、かなり高いようなのですが、そういうことが生体の代謝の中で起こり得るのかどうかというところが、先ほどの10ページのところも共通しているのかと思ったのですが、そこを代謝の御専門の先生にお尋ねしたいと思いました。

○青山座長 御確認をありがとうございます。

まさしくその辺が私も常識的にあり得ることですか、あり得ないことですかということで、代謝の先生にお伺いしているところです。一般論として、島田章則先生の御質問にどうお考えになっていらっしゃるか、御意見をお聞かせいただけたら、ありがたいのです。

島田美樹先生、お願いします。

○島田美樹専門委員 代謝物も、未変化体の代謝物も、肝臓から胆管側に行く排出トランスポーターに乗れば、胆汁中に排泄されます。それが小腸に行って、そこでゼラノールなどは、恐らくここの中に出てきていますが、主にβ-グルクロニダーゼで、グルクロン酸が外れて、腸管循環をするような化合物ではないかと思っています。

ただ、これが胆汁中にもしすごく高く出るとすると、胆管に障害が起きてくるのではないかとということが予想されるのですが、そういった組織学的な障害が出てきているか、関連を確認したいと思います。

○青山座長 難しいお尋ねにお答えをいただいて、ありがとうございます。

石塚先生、島田章則先生の質問へのお答えはございますか。

○石塚専門委員 迷ったのですが、前に書いてあった尿や糞等は、先ほどもお話ししていましたが、どういう分析だったのかわからないということもあるのですが、胆汁中に1,000倍濃縮というのは、島田美樹先生のおっしゃるとおり、毒性が何か出てもおかしくないのではないかとということと、1,000倍は余り聞いたことがないと判断しました。

○青山座長 ありがとうございます。

恐らく普段からお仕事をされていて、胆汁のみでそんなすごい濃縮が起こるのは経験されたことがないということだろうと思います。

宮田先生、何かございましたら、お願いします。

○宮田専門委員 先ほども言いましたが、例えば血中と尿だったら、尿中にはすごく濃縮されて出てくるのはあると思うのですが、胆汁の場合はどうですか。少しわかりません。

○青山座長 ありがとうございます。

少なくとも3人の先生とも、御自身のデータでそんなに高い濃縮が胆汁で起こったという経験はお持ちではないということであろうと思います。

島田章則先生、教科書のように断定的なことは言えませんが、よろしゅうございましょうか。

○島田章則委員 はい。

○青山座長 そういうことで、ここは代謝が御専門の先生方の御経験上もあり得ない数字ということで、誤植と判断したとさせていただきたいと思います。

その他、よろしいでしょうか。

それでは、次に進めたいと思います。

事務局、お願いいたします。

○酒井評価専門官 次は、少し飛びまして、先に「9. その他の試験」について、説明させていただければと思います。45ページをお願いします。下の9行目になります。

(1) ですが、こちらは調査事業で採択された文献として、2試験、*in vivo*と*in vitro*の試験がございます。1つ目が13行目からの試験として、①子宮肥大試験になります。5用量を振ったゼラノールと、陽性対照として4用量のエストラジオール-17βを3日間皮下投与した試験になりまして、0.5 mg/kg体重/日以上ゼラノール投与群、エストラジオール-17βの100 ng/kg体重/日以上投与群で、用量依存的に子宮の重量変化があったという結果です。

こちらの文言については、青山専門委員より、御修正をいただいております。

46ページ7行目から②ですが、こちらは*in vitro*でゼラノール又はエストラジオール-17βとヒトエストロゲン受容体ERα又はβとの結合親和性を検討した試験になります。

12行目の終わりから、ゼラノールのERα及びERβに対する相対結合性は、エストラジオール

-17βの48%、23%に相当したという結果になります。

調査事業の検討委員会での御評価は、ボックスの中に記載したとおりでございます。

17行目から（2）エストロゲン様力価に関する特殊試験になります。

18行目の冒頭ですが、「に」という文言を入れるという修正を、寺岡専門委員よりいただいております。

ラットを用いて子宮に対する反応により、ゼラノール及び代謝物であるゼアララノンとタレラノールのエストロゲン様力価をエストラジオール-17βと比較したという試験になります。ゼラノールについては、経口投与でエストラジオール-17β投与の150分の1、皮下投与で500分の1となっております。

27行目からですが「（3）卵巣摘出サルを用いた試験」でして、こちらはJECFAがADIを設定する根拠となった試験でございます。

29行目の「安定した」という文言の削除ですが、ボックスに記載したとおり、青山専門委員より、手術の影響は残らないということを入れたかったのではということで、削除でよろしいのではないかと御意見をいただいております。

みられた影響としては、47ページの10行目からの段落になりますが、ベースライン測定及び膣の上皮細胞による成熟指数の測定で、エストロゲン様作用が示唆されたものになります。

15行目からですが、JECFAは、ホルモン作用としての無作用量を0.05 mg/kg体重/日と設定して、本試験の結果をもとに、ADIを設定しております。

20行目から、こちらも調査事業による文献ですが、（4）精巣毒性に関する特殊試験になります。マウスにゼラノールを35日間強制経口投与しまして、精巣毒性を検討した試験になります。

22行目から23行目に用量が書いてありますとおり、かなり高い用量で投与がされており、0、25、50、100と振られております。

26行目からの段落ですが、毒性所見として、陰嚢の腫張や腸の一部が陰嚢に嵌入したという所見が記載されております。

48ページの9行目、精巣及び精嚢への影響を検討した結果としまして、精嚢の萎縮や重量の低下、100 mg/kg体重/日投与群で精巣の重量低下等がみられております。

15行目からですが、HE染色による精巣の組織所見で、記載してありますとおりの各種所見がみられております。

22行目からは、透過型電子顕微鏡での観察を行った結果になりますが、こちらでも所見がみられています。

27行目からは、血中のホルモンレベルのT、FSH、LHについて、RIAで測定しておりますが、いずれも低下がみられております。

32行目より下、ボックスですが、本試験については、調査事業の検討委員会では、一旦、採択とされておりますが、評価書に記載すべきかどうかは、調査会の場で議論が必要とされたものになります。

①に記載しておりますとおり、用量設定がかなり高いことや、病理写真などから試験の質が懸念されるということを事務局では考えておまして、本試験の扱いについて、再度御確認をいただければと思います。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、45ページに戻っていただきたいと思います。ここの部分は、ゼラノールがいわばステロイドホルモン、しかも、エストロゲン様の作用があるということで、その他のホルモン作用に関する試験ということにくっつけて最後に付記する部分ですが、我々が毒性を議論する際には、こういったデータも前提にした上で、実際の毒性評価について議論したほうがわかりやすいと考えて、先にこちらを説明していただくことにしました。

ここに挙げられていたものは、基本的に事前の文献調査事業で拾い出した論文に書かれた内容と、JECFAもしくはFDAの評価書で取り上げられているもののうち、いわゆる毒性試験とは別に、内分泌活性について議論がある部分ということです。

順番として、まずマウスの受容体に対する親和性についてです。

事務局、タイトルは様々ですが、論文1つずつが1つずつの項目になっていると考えてよろしいですか。

○酒井評価専門官 (1)については、同じ論文で2つの内容を分けて、①②で書いております。

○青山座長 つまり、まとめ方が論文1個ずつについて項目を起こしていただいているということですか。

○酒井評価専門官 そうです。

○青山座長 それでは、タイトルがこれでよいかも含めて、先生方に少し御議論をいただけたらと思います。

1つ目は、Takemuraらの2007年の論文ですね。マウスを用いた子宮肥大試験と*in vitro*の受容体結合性をみる試験で、それぞれ天然ホルモンであるエストラジオール-17βとの力価を比較しているということで、項目としては1つでくっついていて、その内容が*in vivo*試験と*in vitro*試験がありますということです。

15行目からのボックスにもありますとおり、このデータをみていただくと、天然ホルモンである17β-エストラジオールとこの化合物それぞれの程度の力価があるかということをおわかっていただけるという理由から、この評価書に取り上げるべきという判断がなされたものです。

中西先生、御意見を伺いたいのですが、そういう趣旨で拾い上げている論文ですが、今の記載のままだと、単に45ページのおしまいからゼラノールの用量とエストラジオール-17βのものでどこからどこまで反応したとしか書いていないので、趣旨からいくと、例えばですが、100 mg/kg体重のゼラノールは、概ね17β-エストラジオールの何μgと同じ程度の活性であったというようなことが書けるのならそのようにということでもよろしいですか。

○中西専門委員 *in vitro*でエストラジオールの親和性が大体48%、23%という記載がありますので、もし可能であれば、それが*in vivo*に投与されたときに、どの程度が活性として残るか



いうことを指標として、そういう記載があったほうがわかりやすい気がします。

○青山座長 ありがとうございます。

ここは私も中西先生も同じ文献評価で、コメントとして、*in vivo*だと、17β-エストラジオールの100分の1程度の活性しかないから、*in vitro*で受容体との結合性をみると天然の17β-エストラジオールの50%近い活性があつてかなり強いエストロゲンのようにみえるのだけれども、*in vivo*へいくとそうではなくて随分と弱いことがわかれば良いというつもりでピックアップしています。私も御協力しますので、中西先生と一緒にもう少しこの記載をそのような趣旨に直したいと思います。中西先生、御協力をよろしくお願いいたします。

どうぞ。

○石川専門委員 今のところで、IC<sub>50</sub>の値から48%という数値が出せるのではないですか。そういう形で、エストラジオールがこれだけに対して、ゼラノールがこうだという書き方にされると良いと思ったのです。

もう1点、お聞きしたかったのですが、IC<sub>50</sub>の単位の表現の仕方が10のマイナス8乗に統一されています。これを例えばnmol/L等、そういう表現にすることは余りされないのですか。全部マイナス8乗で統一されているので良いのかもしれないのですが、それ以外のパターンの場合はどうなのか、教えていただければと思います。

○青山座長 中西先生、ありますか。私は、μMのほうが自然という気がするのです。

○中西専門委員 IC<sub>50</sub>は、私の印象では、あくまで指標でしかないといえますか、結局のところ、実験に使うレセプターのタンパク質や基質の濃度で、その濃度は変わってくるので、同じ実験系の中でやったときに、この程度の濃度でしたという形で、あくまで相対的な指標でしかないという印象です。なので、ここに関して、そんなにこだわりは要らないというのが、個人的な感想です。

○石川専門委員 なぜそう思ったかという、先ほど来、マイクロやナノ等の接頭辞をつけていたので、ここであえて10のマイナス8乗と表示する意図があるのかと考えたからです。原文の本文中はnmol/Lで書いてあるのですが、表には10のマイナス8乗と書いてあるので、恐らくそれをみて書かれていると思います。記載整備をしていただければ良いと思います。

○青山座長 わかりました。

事務局、我々も協力しますので、一般的な、あるいはこの分野の専門知識のある方が読まれたときに、相対的なので、これで十分ではあるのだけれども、表現としてμMのほうが読みやすいということであれば、そのように考えるということで、確認を一緒にしていただけたらと思います。御指摘をありがとうございました。

2つ目も基本的には、こちら我々の趣旨が文言にあらわれていて、ゼアラノン、タレラノールのエストロゲン様作用について、17β-エストラジオールと比較すると、150分の1から500分の1であったということで、この程度の作用があれば、エストロゲン様の作用が十分に動物実験で検出できるけれども、決して強いものではないということが、先生方にも読者にも御理解いただけるという論文ですので、選びました。

この2つについては、そういったことでここに記載することが我々は妥当だと思っておりますが、記載の表現の修正はあるにせよ、この2つは採用させていただくということで、先生方、御異存はございませんでしょうか。では、この2つはまず採用します。

3つ目は、卵巣摘出サルを用いた試験ですが、JECFAがADIを設定するときの基準に使ったもので、評価書の大事な部分ですので、挙げておきたいと思います。

この試験について、事務局から、タイトル等々についてこれで適切ですかというコメントがあります。それについて、寺岡先生からは、血中ホルモンレベルに対する影響など、もう少し具体的でも良いのではないかというコメントを頂戴しておりますが、卵巣摘出サルを用いた試験というのは、余りに漠然としているので、何か良いアイデアはございませんかというところでは、先生方、率直な御意見はございますか。卵巣摘出サルを使っているから、間違いではないのですが。

特にこの場で御意見が出ない場合は、一旦座長でお預かりして、コメントがあれば、先生方は御遠慮なく事務局にお寄せいただきたいという扱いにしておきたいと思います。

4つ目は、これもマウスにゼラノールを35日間経口投与して、精巣毒性を検討したという論文であります。精巣毒性は、生殖発生毒性試験の中でみていないわけではないのですが、こちらのほうが丁寧にみているという面があって使ったらどうかという意見と、正直に申し上げて、検討委員会でも、精巣の切片が普段から精巣の解剖学なり病理学なりを専門にしている先生方からみると、極めて非常識といえますか、作法がわきまえられていない論文なので、そういうところから、余り信頼度が高くないのではないかという御批判もありまして、わざわざここで取り上げるかどうかについて、先生方に忌憚のない御意見を伺いたいということでボックスに挙げております。

中西先生、御記憶をたどっていただくと、これが必須である等、これのみで何かがあるかというものではないけれども、あって邪魔にはならないだろうというか、その程度の議論だと私は記憶しているのですが、いかがでしょうか。

○中西専門委員 文献調査をしたときに、特に取り上げるような文献が余り多くなかったということもありまして、恐らくとりあえず挙げたと記憶をしているのですが、改めて評価書で、事務局からクオリティーに関する問題提起をしていただきますと、確かにデータのクオリティーに疑問が残る印象です。

ジャーナルの出版社なども調べてみたのですが、そんなにインパクトの高いジャーナルでもなさそうでしたので、これをどう扱うかは、議論したほうが良いと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

病理の先生方も含めて、御意見をお聞かせいただけたらと思いますが、例えば小川先生、あるいは島田章則先生、あるいは吉田敏則先生、いかがでしょうか。写真等々はこの場にお持ちしていないので、何とも言えないというところはあるかもしれません。

○酒井評価専門官 タブレットには入っております、zの参照16、2015年のものになります。

○青山座長 2015ですね。先生方、開けましたか。

図4の写真も質が余り良くないようです。

○吉田敏則専門参考人 写真が論文の中に出ていると思います。左上がコントロールの精細管なのですが、この写真の質が非常に悪いです。Bからは投与群なのですが、恐らくみられる所見は、精子形成の減少なので、その一言にまとめても良いのですが、先ほどから論文の質という話もあったので、この写真をみる限りは、適切な写真は掲載されていないと感じます。

○青山座長 ありがとうございます。

取り上げるにしても、こんなに細かく書かなくても良いということですか。

吉田緑先生、コメントはございますか。

○吉田緑委員 私は、吉田敏則先生の御意見のとおりで、そもそも工程表もわからないし、オーダー面がきちんと切れていないような写真を掲載されたら、私がレビュアーだったら、リジェクトします。

○青山座長 ありがとうございます。

そういうことですので、生殖発生毒性の中でも評価をされているので、これは削除するということで、中西先生、よろしゅうございますか。

○中西専門委員 良いと思います。

○青山座長 それでは、この文献のみは削除させていただくということで、そのほかは採用して、ここのホルモン作用に関する試験では、少なくともエストロゲン様作用があるには違いないのだけれども、*in vitro*の受容体結合をみると、天然ホルモンに極めて近い活性があるようにみえるのですが、実際、*in vivo*での作用は100分の1から500分の1程度に減弱される。恐らく毒性も大体その程度の強さのホルモン作用があって、何かが発現している、あるいは最終的にヒトへのばく露評価から、ばく露量が推計されたときに考えられる影響はどんなものかということ念頭に置いて御議論いただけたらということで、少し書きぶりを改めつつ、ここの部分は残った文献で整理をさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

事務局、これで1時間半近くなります。一旦、少し休憩をとりますか。

○青山課長補佐 10分程度、御休憩いただければと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、こちらの時計で、間もなく3時5分前ですので、3時5分から再開ということで、先生方、一息ついて3時5分までにお戻りいただけたらと思います。

(休 憩)

○青山座長 先生方、そろそろお席にお戻りいただいてよろしいでしょうか。

吉田敏則専門参考人は、本日、この後、別件があるということで、この間に退席されました。

それでは、事務局、今度は、遺伝毒性ですか。御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 19ページから22ページが遺伝毒性試験になります。

ゼラノールの遺伝毒性試験結果を19ページから20ページの表7、代謝物であるゼアララノン

及びタレラノールの遺伝毒性試験を20ページから21ページの表8として、まとめております。

表7のゼラノールの結果ですが、19ページの一番下に記載されておりますRecアッセイでのみ陽性となっております、その他の*in vitro*試験及び全ての*in vivo*試験では陰性となっております。

能美専門委員から事前に2か所、御修正をいただいております。1か所目は、復帰突然変異試験の上から2つ目になります。JECFAの評価書には、TA100とのみ記載されておまして、FDAの評価書におきましては、表8に記載しておりますゼアララノンとタレラノールの試験とまとめてTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538の記載がございました。能美専門委員からは、TA100のみで試験をしたとは考えづらいのではないかとということで、御修正をいただいております。

23ページのボックスに、能美先生からいただいたコメントを記載してございますが、原報告書に基づいているので、FDA評価書のほうがより正確なのではないかというコメントもいただいております。ただし、こちらの箇所は、JECFAの評価書の記載とは明らかに齟齬があるので、事務局で脚注をつけさせていただきまして「JECFA評価書（参照11）には『TA100』と記載されている」という旨を記載させていただいております。

修正いただいた2か所目は、20ページになります。上から3つ目の細胞遺伝学的試験になりますが、用量のところでは参照文献に記載がありました「経口」を追記いただいております。

表8の御説明をいたします。まずゼアララノンについては、いずれも陰性の結果となっております。こちらもゼラノールと同様に、細胞遺伝学的試験の用量のところ「経口」と御修正をいただいております。

タレラノールの結果については、タレラノールという項目のみ20ページにありまして、結果は21ページになりますが、遺伝子突然変異試験、上から3つ目ですが、こちらで疑陽性です。これはBorderlineを「境界」と訳しておりましたものを、能美専門委員に「疑陽性」と御修正いただいております。

染色体異常試験のマイナスS9で陽性の結果が出ておりますが、その他の*in vitro*試験及び全ての*in vivo*試験において、陰性となっております。

幾つか御修正をいただいております、一番上の「TA1548」と事務局案で記載しておりましたところ、原文にて「TA1538」が正しいと御確認いただき、修正をいただいております。

2行目は、ゼラノールと同じ修正です。

染色体異常試験の用量については、もともとの事務局記載の「12.5～250 µg/mL」については、JECFA評価書の記載でして、脚注10に取消し線がついてございますが、こちらにFDAの評価書における記載を書いていた。両用量を包含する形の御修文を能美専門委員よりいただいております。

*in vivo*試験の用量の修正「経口」の追記については、先ほどと同様のもので、優性致死試験で「5日間連続」という追記をいただいておりますが、こちらも参照文献に記載があったものになります。

表の下の2行目から次のページにまたぎますが、まとめの記述をしております。ゼラノールについては、先ほど御説明させていただいたとおり、Recアッセイでは、陽性の結果が得られましたが、DNA結合試験及びSOS-クロモ試験では陰性であり、*in vivo*の細胞遺伝学的試験でも、陰性の結果が得られました。また、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、DNA修復試験、姉妹染色分体交換試験及び小核試験のいずれも陰性であったとまとめております。その上で、ゼラノールは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えたとしております。

ゼアララノンとタレラノールについてですが、「ゼアララノンは、いずれも陰性であった。タレラノールについては、*in vitro*の染色体異常試験のS9非存在下では陽性であったが、S9存在下では陰性であった。」ここの御修文を寺岡専門委員よりいただいております、「『しかし』遺伝子突然変異試験では明確な陽性結果が観察されず、*in vivo*の細胞遺伝学的試験及び優性致死試験でも陰性であった」として、まとめとしては、「ゼアララノン及びタレラノールについても、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた」としております。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性についてみていきたいと思えます。

表の中に2か所、19ページのマウスの小核試験と、20ページ、ここでもマウスの小核試験等々の部分に調査事業という青い字が書いてございますが、これは先ほど来言っております文献評価をした結果、追加できるものということで、評価書の中にもFDAあるいはJECFAの評価の後に、新たな知見が加わった部分について追記されております。

全体としては、問題となるような遺伝毒性はないと結論して良いであろうということでありますが、いつものように、能美先生、石川先生から遺伝毒性の全体論について、御修文いただいた部分を含めて少し解説をいただけたらと思えます。

能美先生から、よろしく申し上げます。

○能美専門委員 表7は、ゼラノールの*in vitro*試験の結果で、御紹介がありましたように、一番下のRecアッセイのみが陽性ですが、ほかは陰性ということ、表8が代謝物の遺伝毒性試験で疑陽性や、染色体異常のマイナスS9で陽性とされていますが、全体的に陰性であるということでもあります。こういうことから、大きな結論としては、遺伝毒性に関しては、生体にとって問題になるような懸念はないという結論でよろしいと思えます。

19ページの下の方注ですが、参照5はFDAだと思えますが、そちらだと、こういう5菌株を使った試験の結果が出ていて、JECFAのほうだと、TA100のみを使って試験をしたということが書いてあるのです。したがって、もし書くのであれば、もう一つ欄を増やして、TA100のみの結果を書くかということです。

例えば表7の上から2つ目ですか、*Salmonella*が5菌株書いてありますが、陰性で、参照5のみにしておけば、これがFDAの結果ではないかと思えますが、そちらは5菌株で試験を実施していますので、そちらを書いておけば十分ではないかと思えます。もしJECFAの結果も載せたいということであれば、もう一段下にTA100のみが用量が10,000で陰性でしたということで、そ

の参照としては、11という書き方をされてはどうかと思います。

あと、もう一つの表8についても、同じようなことが言えるのではないかと思います。表8の21ページの上から2段目、*Salmonella*試験に5菌株を使っていますが、この参考文献としては、参照5が対応していて、もし追加で書くのであれば、TA100のみが5,000 µgまで評価して、その参考文献としては、11番が該当することを書くのかと思います。そこまで書くかどうかは、事務局にお任せします。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、このまま例えば表7で参照5と参照11と並んでいても、参照11を削除しなくてもよろしいですか。

○能美専門委員 そうではないかと思います。そこは事務局がどこまでということですが、これで十分ではないでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

このあたりの部分を含めて、石川先生、追加のコメント等はございますか。

○石川専門委員 今回の部分に関しては、原文が公開されていないので、能美先生がおっしゃるように、分けるか、載せないかのどちらかだと思っていました。

あとの内容に関しては、特段コメントはなく、もともとの性質や、代謝などを考えても、この結果は妥当ではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

お二方の先生からの御意見等を含めて、事務局、宿題のような形になっていますが、今、例えば表7で、参照11の結果は既に上に出ていて、そこではTA98、TA100、TA1538の3つが載っています。そこに参照5がきて、もう一つTA100のみの参照11とやると、意味がわからなくなりませんか。

○能美専門委員 参照11は、総説のような文章ですので、その中に表が載っていて、その1つがBartholomewの結果、もう一つは、Jagannathの結果ということだと思います。

そこはどうですか。事務局でどこまで細かく書くかです。

○青山座長 事務局、ここは表7ですが、復帰突然変異試験の冒頭に*Salmonella typhimurium*で、TA98、TA100、TA1538と並んでいて、プラスS9で、参照11、陰性です。

その下に出ているのは、上を含まないもののみをわざわざ拾ったということですか。つまり参照11にあるものは、上に全部まとめてしまうことができれば、上は参照11のみ、2つ目は参照5のみとしてすっきりするのかという気もするのですが、このあたりは宿題としてお預かりしますか。

○酒井評価専門官 JECFAの評価書では、1、2とそれぞれ項目が立った上で、レファレンスに、今、結果の欄に書いてございます、Bartholomew & Ryanとその下のJagannath、それぞれ別の項目として書いてあるので、別試験ではあると思います。

このレファレンスについては、JECFAの評価書の最後に、著者やレポートナンバー、施設等

が書いてありまして、2つ目の試験については、レポートナンバーやラボなどがFDAの評価書と同じものであるので、同じ試験であるという判断をして、同じ項目に書いていることとなります。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、無理にもう一つ項目をつくってTA100のみの結果を載せると、参照11ではあるのだけれども、きっと同じようにJagannathという人の文献を上げることになって、同じ文献を2通りに整理しているようになってしまうから、分けるよりは削除したほうがすっきりするということだったら、11を削除してはいかがかと思いますが、能美先生、石川先生、私の言っていることはわかりますでしょうか。

○吉田緑先生 JECFAの評価の基本的な、あるいはコーデックスに対するリスク評価のものは、例えば食安委やFDAのように、データ要求をするわけではなく、それ用に試験を出して、追加に試験をしてきなさいということではないのです。メーカーが出してきたものに対して評価するので、基本的にJECFAがオリジナルに試験させたのは、少しはあるかもしれませんが、普通はないです。

文献に当たらないのは当たり前でありまして、それは提供メーカーがあるので、コンフィデンシャルということで、アンパブリッシュドということになりますので、ある意味では、ここで名前を挙げてしまうことにより、食安委は中身をみたのですかということになります。そうでないのであれば、これは評価書評価なので、FDAをアグリーした、JECFAをアグリーしたというものの結果となるのであれば、結果のレファレンスは、どちらかの機関を書くのはありだと思います。

以上です。

○青山座長 ありがとうございます。

事務局、どうぞ。

○青山課長補佐 JECFAとFDAの記載の仕方が異なっているところを御留意いただければと思いますが、FDAはゼラノールと代謝物のゼアララノンとタレラノールを全てまとめていて、これらの株を使っているという書き方をしています。参照の番号だと5なのですが、頭に8ページと書いてあるところから試験が始まっています、9ページにかけて、試験が3つ併記されています。これはラボのプロジェクトナンバーは20988で、一番上のものがゼラノール、2番目がゼアララノン、3番目がタレラノールとなっていて、同じラボで実施しているものだと思います。これについて、2、3の参考文献の下のパラグラフ5行目辺りから、株を書いています。なので、どの株をどの試験に使ったかは、明確ではありません。一般常識として、能美先生から御指摘があったように、全ての菌株を使うものとしてこういう記載をするということはあるかもしれません。

JECFAが参照11になっていまして、6ページになります。この上にある表は、タイトルは前のページにTabel 2とあるのですが、これがゼラノールです。上から2つ目にAmes testということで、TA100のみが明確に書いてあります。1982aとなっている参照が、レポート番号でい

うと先ほどのFDAと同じもので、ゼラノールと書いてあります。

その下の表にゼアララノンがあるのですが、上から2つ目にAmes testがありまして、ここは100以外の菌株についても記載していて、同じラボでの同じプロジェクトです。

ページをめくっていただくと、次、タレラノールがあつて、こちらも2つ目のAmes testで、同じラボのものですが、これはTA100のみと書いてあるのです。

そうすると、FDAの記載のように、全ての株を全てのゼラノールとその代謝物に使用しているのかというところに疑問の余地もあつて、事務局としては、判断がつかないと思ひ注記などを記載しているところです。

○青山座長 ありがとうございます。事務局の説明は明解です。

そうすると、むしろ全て参照11のみで書いておくほうが紛れがなく、FDAのものはここから削除をするほうが良いかもしれないという気もいたしますが、これについては座長でお預かりして、能美先生、石川先生の御意見を聞きながら整理したいと思います。事務局の説明で、参照11は非常に明解な表ですので、これに沿って記述しておけば、少なくともデータのボリュームは十分にあつて紛れるようなところはないと思いますので、FDAの評価を削除したとしても本質は全く変わらないと思います。ここについては、後ほど先生方の御協力を得て、ゆっくり考えたいと思います。よろしいでしょうか。

最後に、22ページの4行目、寺岡先生が「また」を「しかし」に御修文くださっています。もしこの「しかし」を英語でいうHoweverとしたかったら、1つ前の文は、S9存在下では陰性だったのだけれども、S9非存在下で陽性だった、しかし、遺伝子突然変異試験試験では明確な結果が得られず、*in vivo*では云々とくると読みやすいのですが、陰性であった、しかし、陰性であったと続くと、かえって読みにくい気もいたします。上の文章で、S9存在下では陰性だったのだけれども、S9非存在下では陽性だったと、上の記述を入れかえて、しかしを生かしますか。

石川先生、このあたりはどう思われますか。せつかくの御修文なので、おっしゃりたいことは、後ろを強調したいのだろうと思います。

○石川専門委員 全体をみながら、非存在下と存在下を、いつもどちらを先に出しているのかと思ったのですが、ここでは、陰性というものが主なので、ここに「しかし」を続けてしまうと、それまでの話をひっくり返すような印象を受ける気がしました。しかし、その前をさらにさかのぼると、陰性だったと書いてあるので、私はもとのほうが良いと個人的には思います。

○青山座長 ありがとうございます。

私も石川先生と同じで、せつかく御修文をいただいているのですが、ここを「しかし」にすると、前をひっくり返すわけだから、陰性をひっくり返してまた陰性であるというのは読者にとってはかえって混乱するような気がしますので、ここは座長でお預かりして、寺岡先生にはこの議論をお伝えして、戻して良いか確認をさせていただくことにしたいと思います。

そのほか、先生方、何かこの部分にコメントはございませうか。よろしいですか。

そうすると、我々は、ゼラノールについては、親化合物にも代謝物にも生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと考えたという結論で御了解いただいたこととなります。よろ



しゅうございますか。ありがとうございました。

事務局、引き続き、御説明をお願いいたします。

○酒井評価専門官 次に、急性毒性試験と亜急性毒性試験について、御説明いたします。

急性毒性試験については、2試験で、22ページから23ページにかけてになりますが、LD<sub>50</sub>としては、22ページにございます表9のとおりでございます。

亜急性毒性試験については、23ページの6行目からになります。12試験あるのですが、事務局案で参考資料としましたのは、10試験でございます。こちらについては、参考資料とした理由等を簡単に御説明させていただきます。

7行目から、1つ目の試験ですが、マウスを用いた8週間の混餌投与試験になります。みられた毒性所見については、表10のとおりで、雌で、100ppm投与群で子宮重量の増加、25ppm以上投与群で卵巣の重量低下がみられておりますので、雌のNOAELは、EHC240の換算値を用いて換算を行いまして、0.75 mg/kg体重/日相当、雄では、毒性はみられておりませんので、NOAELは、最高用量の100ppmを同様に換算しまして、15 mg/kg体重/日相当としております。

24ページの1行目から、(2)は、ラットを用いた4日間の強制経口投与試験になります。こちらは1用量のみで行われておりまして、ラットの系統も不明であることから、参考資料としております。

(3)ですが、12行目から、ラットを用いた6週間の強制経口投与試験になりますが、こちらは、対照群の設定がされておられませんので、参考資料としております。

26行目の文言「腎臓の」というところを「腎尿細管に」としたほうがわかりやすいのではないかとということで、島田章則専門委員より御修正をいただいております。

19行目に戻りますが、別の箇所におきまして、島田章則専門委員から、enlargementは「増大」と御意見をいただいたもので、全体的に見直して、こちらも修正をしております。

25ページの2行目から、こちらは2つ目の参考資料ではない試験になりますが、(4)ラットを用いた13週間の混餌投与試験になります。毒性所見としては、表11のとおりでして、8.8 mg/kg体重/日投与群で、雌雄ともに体重の増加抑制、肝臓の重量増加、肝細胞における各種病理組織学的検査における所見がみられております。

本文の修正ですが、9行目から10行目にかけて「only minor decreases」というところについては、黒字で記載しておりまして、英文を併記するという事務局案にしてございましたが、寺岡専門委員からは、こちらは必要はないのではないかと御意見をいただいております。

病理所見ですが、(3)と同様に、島田章則専門委員に御修正いただいております。

20行目からですが、JECFAの評価書では、1.2 mg/kg体重/日投与群における投与の影響は、only marginalだったとされておまして、酢酸トレンボロンの評価書の際に御審議いただいたとおり、marginalの訳として「意味のないもの (only marginal)」という形に修正をさせていただきます。

このことから、事務局案としましては、24行目から記載しておりますとおり、NOAELを1.2 mg/kg体重/日と設定しております。

事務局よりボックスを26ページに設けているのですが、①に記載しておりますとおり、NOAELについては、所見内容はわからないものの、only marginalとされました1.2 mg投与群における投与の影響は、毒性所見としないという事務局案でよろしいか、さらには病理組織学的検査の8.8 mg投与群で、肝臓の病理所見が複数みられているにもかかわらず、病理検査が8.8 mgより下の投与群では実施されておられません。それによって、そもそもNOAELの判断が可能なのかという点について御意見をいただければと思っております。

なお、小川専門委員、寺岡専門委員、青山専門委員からは、事前にNOAELを求めない、あるいは参考資料としてはどうかという御意見をいただいておりますので、これを踏まえて、御審議いただければと思います。

次に行きまして、3試験をまとめて説明させていただきますが、1行目から（5）です。

（6）が10行目から、（7）が16行目からになりますが、ラットを用いた13週間又は26週間の混餌投与試験になります。こちらはいずれも試験の詳細が不明であるということで、参考資料とさせていただきます。

脚注の14に誤記がありますが「試験の詳細が不明であることから、参考資料とした」と修正させていただきます。申しわけございません。

（7）の20行目から21行目ですが、こちらについても、島田章則専門委員から、ボックスに記載のとおり、肝変化という病理用語との混乱を避けるため、軽度の肝臓の変化という所見にしたほうが良いのではないかとということで、御修正いただいております。

（8）は、25行目からになりますが、イヌを用いた6週間のカプセルを用いた経口投与試験になります。1群1匹で対照群が設定されておられませんので、参考資料としております。

病理組織学的検査がみられた投与群なのですが、次のページにボックスを設けて、②で事前に確認をお願いしてございました。元の事務局案では、200/1,600 mg投与群、こちらは投与量を途中で増量しているので、このような書き方になっているのですが、この投与群と解釈してよいかという御確認をお願いしてございました。

こちらに関して、小川専門委員より、原文で複数形になっており、こちらの試験は1群1匹で行われておりますので、全例の可能性が高いのではないかと御意見をいただいております。

島田章則専門委員からも、文脈から全例にみられたと推察されるのではないかと御意見をいただきまして、事務局内で再度検討いたしまして、28ページの4行目ですが、投与群を「全投与群で」という形で修正をさせていただきます。

（9）ですが、14行目からになります。イヌを用いた14週間のカプセルでの経口投与試験になります。試験に使用された匹数が不明であり、対照群の設定もございませんので、参考資料としております。

こちらについても、病理組織学的所見がみられた症例について、次のページのボックスに②として確認をお願いしてございましたが、事前に各専門委員より、事務局案のままで問題ないという御意見をいただいております。

29ページの5行目から（10）になります。イヌを用いた29週間の混餌投与試験ですが、試験

に使用された匹数が不明であり、こちらも対照群の設定がございませんので、参考資料としております。

12行目から13行目にかけてですが、島田章則専門委員から文言の御修正をいただいております。

最後ですが、30ページになります。(11)に2試験をまとめて記載してございますが、いずれも皮下投与による亜急性毒性試験になります。1つ目が皮下投与試験、2つ目が皮下移植投与試験になりますが、いずれも皮下投与ですので、参考資料とさせていただきます。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

亜急性毒性試験はたくさんあるのですが、ほとんどが参考資料にせざるを得ないものばかりで、せっかく議論しても何となくむなしいかもしれませんが、きちんと議論はしたいと思えます。

22ページの急性毒性試験については、2つあります。事務局に素朴な質問ですが、ここは(1)(2)で良いのですか。①②を後ろにつけなくても良いのですね。

1つ目がマウス及びラット、2つ目がラットですが、LD<sub>50</sub>はこのような値ということで、1つ目は考察しようがない、客観的なデータであります。2つ目は、通常の急性毒性試験とは少し違うことを行っていますが、このようなデータになっています。

2つ目のような試験を何というかわからないけれども、これは急性毒性試験とくくって良いのかは疑問に感じるところですが、先生方の御意見を聞いてみようと思えます。これがPODにかかわるということは何もないのですが、こういうものを急性毒性試験とくくっておいて大丈夫ですか。小川先生、どうでしょうか。

○小川専門委員 単回投与で24時間後にみたということで、良いと思えます。そうやって書くのかどうかは、私も正確なところはわからないのですが、もし上にそろえるなら、200以上と書くのか、ただ、みている期間が短いと思うので、このままの記載としてとどめるということでよろしいのではないかと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

ほかの先生方も、特に御異存がなければこのとおりに残しておこうと思えますが、よろしゅうございませうか。ありがとうございます。

23ページから亜急性毒性試験が10個以上並んでいます、そのほとんどは参考資料でありまして、参考資料ではないと思われるのは、1つ目は大丈夫そうですが、その後のものは少し怪しいところです。順に確認していきたいと思えます。

ところどころに網かけの記載がございます。これは、参考資料にしなくてよいという判断であればここに書いてある陽性結果が表の中にありますので、評価書ができ上がったときには削除になる部分です。ただし、議論をする上では言葉できちっと書いておかないと先生方がお話しにくいということで残っておりますので、それを御承知おきいただけたらと思えます。

1つ目は、マウスの8週間亜急性毒性試験です。CD-1マウスという極めて一般的な系統を使っ

ておりまして、用量も対照群と5用量ございます。1群当たり雌雄10匹ずつ使っておりますので、きちんとした試験だと思われまます。

結果をみますと、雌では25ppm以上の群で卵巣の絶対重量及び相対重量の低下があつて、子宮の重量は一番上の群で増加していることから、雌に対してはNOAELが5ppmで、雄は何もみられていないということで、NOAELを100ppmとしたということでありまます。

これについては、特段先生方からコメント、御意見は出ていないと思ひまます、このような記載でよろしゅうございませうか。ありがとうございます。

そうすると、ここの網かけの部分のみが表に残つて、残りは文書から削除ということになりますので、せつかく御修文いただいた部分があるかもしれませませんが、文章は消えてしまひまます。御了解ください。

2つ目は、24ページ、ラットの亜急性毒性試験であります、これについては、系統が不明であるということと、投与量が1用量しかないということ、残念ながら参考資料としたいということ、基本的に、御返事いただいた3人の先生方からは、参考資料とすることに同意いただひております。参考資料ということ、先生方、よろしゅうございませうか。

中身は確認しておこうと思ひまます、4日間の強制経口投与試験で、コレステロールとグルコースの低下、副腎等々に低下があつたということ、200 mg/kgを4日投与すれば何らかの変化が出たということだと思ひまます。

3つ目は、24ページの12行目から、今度はラットの6週間の亜急性毒性試験であります、非常に残念なことに対照群がありませんので、これも参考資料にせざるを得ないと思ひまます。小川先生からは御同意いただひていますが、ほかの先生方も、対照群が設定してない試験はNOAELを求めるのは無理だと思ひまます、御同意いただひてよろしいでせうか。ありがとうございます。

中身を確認しますと、25 mg/kg以上で6週間強制経口投与をすると、全投与群で少なくとも雄には影響があつたということでありまます。

島田先生に言葉を少し直していただきました。「腎尿細管」に石灰化円柱がみられたという表現に修文いたしまました。

このあたり、先生方、特段コメントはございませんでせうか。これでよろしいでせうか。

25ページに移りまして、4つ目のラットを用いた13週間の亜急性毒性試験で、これが現在のところ、事務局案としては何とか生かせないかと考えているところですが、私を含めて何人かの先生方から、参考資料にしたほうが良いのではないかとコメントがきているものです。

確認していきたくと思ひまます。これは13週間の混餌投与で、雌雄各群に20匹でSDラット、13週間投与ですので、通常の13週間試験の場合の規模で実施されていまます。極めて残念なのは、病理組織学的検査が対照群と高用量群しか実施されていなくて、高用量群では病理組織学的変化が出ておりますので、常識的には、高用量で出たのであればその下の用量で病理組織学的変化がないことを確認していただかないと、その下の用量はNOAELですとは言いがたいと思われまます。

みられている変化は、高用量群で雌雄の肝臓の相対重量、腎臓の恐らく相対と絶対の両方ですか、それが上がっております。病理組織学的検査では、肝細胞内に脂肪の蓄積、肝細胞の空胞化がみられております。さらに、腎臓には石灰化円柱がみられております。

病理の先生方にお伺いしますが、肝臓の重量が低下しているだけではなくて、脂肪の蓄積や **vacuolation** などが出ておりますので、これは適応性変化ではなくて、毒性所見だと考えざるを得ないと理解してよろしゅうございますか。

そうすると、少なくともその下の用量でこういう毒性とみざるを得ないような変化がないことが確認できていないということは、この試験から **NOAEL** を設定できるかどうかを議論する上で大きな論点の1つだと思います。

腎尿細管の石灰化円柱は、毒性影響ととらざるを得ないと考えてよろしいと思いますので、これについても、その下の用量でどうであったかを私はみておくべきではないかと思えます。

26ページにボックスがございますが、今、私が基本的に解説をしたようなことが、複数の先生方からもコメントできております。このレポートの著者は、**8.8 mg/kg** は影響量だけれども、その下の **1.2 mg/kg** の用量は **NOAEL** だという趣旨でレポートをまとめたのだと思いますが、今、言ったような観点から、高用量群である検査で影響が認められている以上、同じ検査でそれはなかったという確認がないと、その下の用量は **NOAEL** と自信を持って、少なくとも私は言えないというスタンスです。

先生方、御遠慮なく、それでも **NOAEL** を設定できるのではないかという意見も含めて、伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 私は、青山座長が言われたことと同じで、恐らくそんなに大きな変化はなかっただろうという推測はできますが、わざわざみていないということが評価書から読めるものですから、**NOAEL** を設定するのは難しいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

反対意見があってもよいと思っておりますが、先生方、いかがでしょうか。皆さん、同じ意見ということでしょうか。

石塚先生、いかがですか。

○石塚専門委員 異論はないのですが、毒性所見はなしと書かれると、病理組織学的検査を行って判断したかのようにも見えるので、書き方を検討してください。

○青山座長 ありがとうございます。

そうすると、もしもこれが参考資料になれば、表11が自動的に削除されまして、本文が残ります。本文中には、どこかに **8.8 mg/kg** 投与群でこれこれの病理組織学的な変化がみられたこととあわせて、**1.2 mg/kg** 以下の用量については病理組織学的検査が実施されていないと書いた上で、脚注はそういうことがあるので参考資料としたという記載にして、24行目から28行目は削除ということにしたいと思えます。

20行目の表現で、**marginal** を苦労して訳していただいたのですが、ここも例えば報告書の作者はこう言っているという書き方にして、我々は病理学的検査で確認していないので **NOAEL**

であると明言することはできないと判断したということが酌み取れるような文章にして、参考資料にするということではいかがでしょうか。先生方、それで御了解いただけますか。ありがとうございます。

事務局、これは私も一緒に協力いたしますので、少し修文したいと思います。

27ページ（5）ラットの13週間の試験がございます。これは雌雄各20匹ずつSDラットを配置していて、13週間混餌で対照群もあるのですが、脚注をみますと「試験の詳細投」とありますが「詳細等」だと思います。誤植を修正してください。

試験の詳細等が不明であることから、参考資料としたということでもあります。出典はFDAですが、恐らくここにある程度のことしか読み取れなかったということだと思います。評価書評価の限界とはいえ、これだと参考資料にせざるを得ないと思っております。

ほかの先生方からも復活できるというコメントは頂戴しておりませんので、このまま参考資料とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

10行目の（6）です。これもラットを使った13週間の混餌投与試験ですが、試験の詳細がわからない。

それから、事務局、これは対照群がないのですか。そうすると、2つを挙げて、参考資料にしたほうが良いと思います。対照群が設定されていないことと、詳細がわからないこと、2つの理由から、参考資料とせざるを得ないということです。

いずれにせよ、参考ではありますが、こういう試験をみていくと、どうも1 mg/kg前後までは影響はみえないのだけれども、それを超えると何らかの影響がみえているという感じだということをお聞きいただけたらと思います。

16行目の（7）26週間の亜急性毒性試験、これもラットですが、系統、匹数不明、対照群が設定されていない様子ですので、これも参考資料とせざるを得ないというものです。

6.4 mg/kg辺りで、何かの影響が出ていそうです。

島田先生から、23行目のボックスで、**mild hepatic changes**を軽度の肝臓の変化という文言に変えていただきました。肝変化というと、**hepatization**という別の病変を意味することになるので、ここはそのような記載に改めたいと思います。

27ページ25行目（8）で、今度はイヌです。6週間の亜急性毒性試験ですが、これも1群1匹しか動物がいませんし、対照群が設定されていないということで、参考資料とするという判断をしております。

ここでは、結果の解釈というよりは、英文の解釈について事務局からお尋ねがあります。要は、病理組織学的検査をしたところ、雌雄ともに乳管増殖がみられたのですが、これはある特定の群なのか、あるいは全ての投与群でみられた変化なのかという議論です。

小川先生からコメントをお返しいただきまして、病理所見について、**in males, in females**と複数になっている。したがって、1群1匹ずつしかいないから、高用量群のみの変化であれば、恐らく**a female in the high dose group**等、**a**になるはずで、**females**にはならないでしょうということを根拠に、これは200から1,600 mg/kgに用量を上げた単独の群でみられた変化ではな

くて、全群の変化だと解釈するのが良いでしょうという御意見です。島田先生も、これについては同意してくださっているということです。

小川先生、島田先生、そういう御指摘でよろしいですか。必要があれば、原文を確認することもできると思います。

どうぞ。

○小川専門委員 複数なので、少なくとも1群のみではないだろうとは思いますが、全群と書くのと乱暴であるのだったら、複数投与群という言葉のほうが、より適切かもしれないと思っております。原文をみても、どの投与量の群か、投与群全部ということまでは記載がないので、複数投与群でも良いかもしれないと思っております。

○青山座長 そういうことであれば、28ページの4行目、病理組織学的検査では、複数の投与群で雌雄ともに乳管増殖がみられたという文章にしておきますか。in males, in femalesのみで、all femalesとは書いてなかったということで、複数の投与群でと修文いたしましょうか。

先生方、そのような修文でよろしいでしょうか。それでは、ここは全投与群ではなくて、複数ということにさせていただきます。

そのほか、この試験について、先生方からコメントはございますか。よろしいですか。

それでは、28ページの14行目（9）14週間の亜急性毒性試験、イヌです。これについても、対照群が設定されていないことと、用いた動物の数が不明ということで、参考資料とせざるを得ないという判断になっております。

結果としてはこのようなところで、途中から12.5 mg/kgまでドーズを上げたイヌでは、精子形成が停止した、あるいは前立腺上皮の萎縮がみられたということであります。

事務局からは、対照群が設定されていないこと等から、これは参考にするということで、先生方から同意をいただいています。

それから、病理組織学的所見については、いずれの所見も0.25から12.5 mg/kgにドーズを上げた投与群の雄1匹でのみでみられたものと解釈するということですが、島田先生、小川先生から確認しました、寺岡先生からも解釈されたとおりだと思えますというお返事をいただいております。恐らくこれは単数で書かれているのだと思います。

これも参考資料とするのだけれども、かなり高い用量で、かなり高いといっても2桁ミリグラムで影響が出ていて、どうもそれより下では影響は出ていないということです。

29ページ5行目の（10）29週間の亜急性毒性試験、イヌがあります。これも対照群が設定されていないことと、匹数がわからないということで、残念ながら参考資料とさせていただきます。

事務局から、こういう理由から参考資料とするということで、先生方に御同意いただいております。

この濃度をパー・キログラムベースにすると、100ppmが2.5ないし7.5 mg/kgに該当する。1,000ppm投与群では、つまり2桁ミリグラムになると、様々な影響がはっきりとみえてくるということだと思えます。この試験について、参考資料とするということでボックス内の記述は

なくなりますが、5行目から14行目の書きぶりについて、先生方から一部修文をいただいています。

ほかに先生方からコメントはございませんでしょうか。よろしいですか。

30ページに移りまして、(11)として、皮下投与による亜急性毒性試験が参考資料として2つ付記されています。これについては、経口投与ではないので、完璧な試験であっても残念ながら参考資料になってしまうと思いますが、14日間皮下投与した試験、これはラットです。

それから、150日間皮下投与したラットの試験がございます。

少し修文がありますが、ここまでの記載について、先生方、何かコメントはございましょうか。よろしいでしょうか。島田章則先生、どうぞ。

○島田章則専門委員 もとに戻ってしまって申しわけないのですが、よろしいですか。

○青山座長 最後におさらいしようと思っていましたので、どうぞ。

○島田章則専門委員 先ほど議論になりました、ラットの高用量群でしか組織検査はしていないので、評価はできないのではないかとこのところなのですが、そこがやはり気になるのです。それはなぜかと申しますと、評価書をみてみますと、評価書の中に、確かに病理組織学的検査は、**high dose**と**control group**で行われたということが、9ページの一番上に書いてあるのです。

○青山座長 先生、少しお待ちください。それは資料の何番でしょうか。

○島田章則専門委員 JECFAのもので。

○酒井評価専門官 参照11の9/16ページです。

○青山座長 先生方、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○島田章則専門委員 冒頭の一番上の段落にありますように、**high dose**と**control group**の動物を解析したと書いてあるのですが、要するに組織病理学的解析は**high dose**と**control group**のみで行われた。ここがかなり強烈な記載だと思うのですが、中身をみてみますと、次の段落の下から3行目では、先ほど御指摘いただいたような肝細胞の空胞化や、脂肪の蓄積、次の段落に続くのですが、腎臓には**high dose group**の**males**では、石灰化円柱が増えたと書いてあるのです。そして、それに続く行で、他の群である**1.2 mg**群で、さらに**0.18 mg**群でみられたと続いています。この論文を確認する必要があるのかと思いますが、病理組織学的検査の記述の中でこういう具体的な記載があるので、**high dose**と**control**群のみをみたということなのだけでも、どうしてこういう具体的な記載があるのか、他の群での解析の実施のないことを確認した上で、評価できないとしたほうが良いと思うのですが、どうでしょうか。

○青山座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田緑委員 まだこれからなのですが、先生方に最初にみていただきたいのは、先ほど座長がおっしゃったように、ゼラノールというものについて、先生方が想像しているような毒性の変化が、どの程度の用量から出ていますということを見ていただいとすることで、その結果として、無毒性量の設定ということがあります。



もう一つは、さらに長期ではかっているものもありますので、ここでNOAEL、LOAELをど  
んどん設定していくというよりも、これは評価書評価ですから、相手の記載ぶりが不足だった  
ということと言っても、それ以上、修正しようもございませんので、むしろ全体をみていただ  
いて、どのあたりの用量から予測していたような毒性が発現しているのか、予測もしなかった  
ような毒性がさらに低いところから発現しているかということを見ていただくということが、  
恐らく評価書評価で、それをリスク評価機関がしっかりみているかどうかということが、評  
価書評価のポイントだと思います。

確かに島田先生がおっしゃるように、人が書くものですから、様々な矛盾はあると思います。  
そのあたりも含めて、先生方の専門的ご判断で、ゼラノールというものの評価書評価をしてい  
ただければ、ありがたいと思います。

横から済みません。

○青山座長 ありがとうございます。

評価書全体のひな形ができておりません。先生方、お気づきのとおり、生殖発生毒性試験は  
組み込まれておりません。今、吉田委員からコメントをいただいたとおりで、恐らくPODにな  
りそうなのはこの辺ではないので、座長としては、ここでNOAELが得られる、得られないとい  
うことを頑張っても、PODにならないということも承知しております。今、島田先生から非常  
に良いコメントをいただきましたので、次回でできれば完結したいとは思いますが、そこで議  
論するときにもう一度この記載に戻って、PODになるわけではないのですが、ここまで書いて  
あることを生かすかどうか、後に最終的な議論をしたいと思います。

小川先生、どうぞ。

○小川専門委員 島田先生がおっしゃるように、**these effects**という記載がどこにかかるのか  
ということがあるのですが、病理組織変化の前の段階でも、臓器重量が変わったり、様々なこ  
とがあつて、これらの変化はマージナルということなので、**these effects**が必ずしも病理組織  
検査の所見にかかるのかどうかは、微妙なところもあります。実際、この剤自体は、内分泌に  
影響するものだとすると、よくみていない可能性があるという範囲でも良いのかもしれないと  
思っております。

○青山座長 どうもありがとうございます。

先生方がいかにしっかり確認してくださっているかということは、よくわかりました。

一方で、先ほど吉田委員が座長を助けてくださったとおりで、亜急性毒性までは、どのよう  
なキャラクターの毒性があつて、大体どの程度の用量から上で発現しているかということと、  
そのために、事務局にも順序を変えてその他試験でエストロゲン様作用が大体どの程度からみ  
られるかということの御説明をいただきましたので、本日の議論を念頭に置いた上で、以降、  
長期毒性と生殖発生毒性については次回の審議に回すことにしたいと思いますが、事務局、そ  
ういう扱いでよろしゅうございましょうか。

○青山課長補佐 慢性毒性以降は、次回の御審議でお願いしたいと思います。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、本日はお疲れさまでございました。

区切りも良いようですので、ゼラノールの審議については本日はここまでとさせていただきます。本件については引き続き継続して次回以降に審議させていただくという扱いにしたいと思えます。

それでは、一旦、この化合物の議論はここで終了しまして、引き続き議事「(2) その他」に入りたいと思えます。

事務局、その他はございますか。

○青山課長補佐 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告が、ブロムフェノホスについて、1件ございます。

事務局から御報告させていただきます。

○酒井評価専門官 参考資料をお手元に御用意ください。こちらはタブレットに入れております「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく厚生労働省からの報告になります。

ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに、基準値案等について、報告することになっているものになります。

ブロムフェノホスの評価書についても、タブレットに入れてございます。

それでは、参考資料に沿って、御説明をさせていただきます。

3ページをお願いいたします。ブロムフェノホスの概要でございますが「(2) 用途」にございますとおり、リン酸エステル系の内部寄生虫駆除剤でございます。国内の動物用医薬品として、承認がされているものになります。

飛びまして、11ページに、参考として、これまでの経緯を記載してございますが、平成30年6月5日に、食品安全委員会委員長から厚生労働大臣宛てに食品健康影響評価について通知をさせていただいたところでございます。

通知した内容については、お戻りいただきまして、7ページ「4. ADIの評価」に記載をさせていただきます。食品健康影響評価において、以下のとおり、評価されているとされておりまして、結論としては、各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いた発生毒性試験でみられた母動物の体重増加量及び胎児体重の低下であり、LOAELを2.5 mg/kg体重/日としております。

ADIの設定根拠がLOAELであることや、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないこと、他方で、⑥に書いてございますが、母動物の体重増加量及び胎児体重の低下がみられたLOAELと催奇形性がみられた用量に十分なマージンが認められることを総合的に考慮し、追加の安全係数10を適用しておりまして、LOAEL 2.5を安全係数1,000で除した0.0025 mg/kg体重/日をADIとして設定することが適当だと考えたという評価をしていただいております。

8ページをお願いいたします。「6. 基準値案」の(3)に暴露評価を記載してございますが、TMDIのADI比としましては、0.1～0.2%となっております。

詳細なばく露評価は、10ページの別紙2に記載してございます。

(4)は8ページ、表については9ページに記載がございしますが、基準値の現行を0.01として、牛の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、食用部分に基準値が立ってございしますが、こちらの暫定基準から変更はないという案になっております。

以上になります。

○青山座長 ありがとうございます。

我々が評価したADIをもとに、推定ではありますが、厚生労働省がこのようにばく露評価をして、基準値を決められたという御報告を受けたわけですが、御質問なりコメントなりがございましたら、気兼ねなく挙手をしてください。特によろしいでしょうか。

それでは、この件については、報告を承ったということにしたいと思います。

事務局、その他ございますか。

○青山課長補佐 ございません。

次回の調査会は、調整ができ次第、改めて御連絡を差し上げますので、よろしく願いいたします。

○青山座長 ありがとうございます。

それでは、先生方、本日は長時間にわたって熱心に御議論いただきまして、ありがとうございました。

これをもちまして、本日の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして、閉会いたします。

(了)